

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Definisi Tuberkulosis (TB)

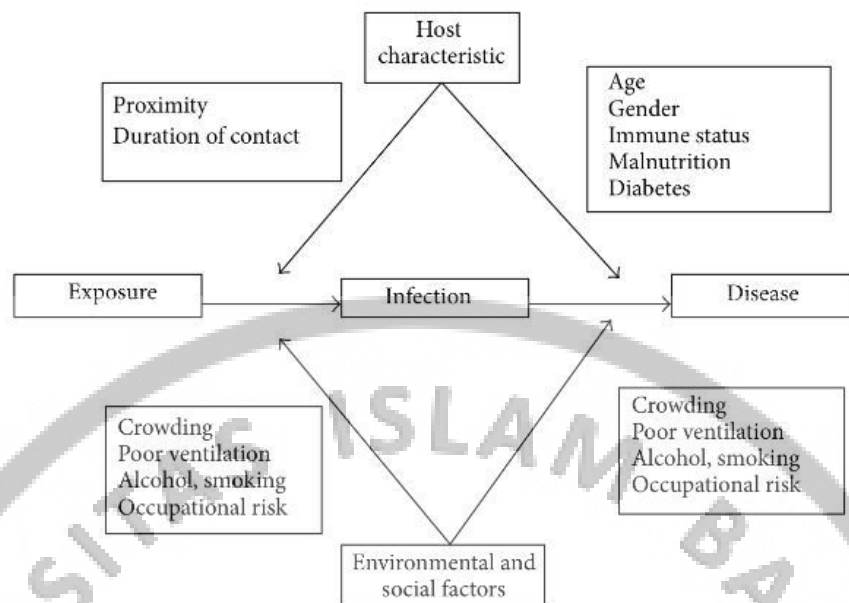
Tuberkulosis adalah infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis* (M. Tb), basil tahan asam yang biasanya mempengaruhi paru-paru tetapi dapat menyerang sistem tubuh lainnya. Tuberkulosis adalah penyebab utama kematian akibat penyakit infeksi yang dapat disembuhkan di seluruh dunia.<sup>1</sup>

##### 2.1.2 Epidemiologi TB

Menurut World Health Organization pada 2013 diperkirakan ada 9,0 juta insiden kasus TB. Prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan tahun 2013 adalah 0.4%, dengan tertinggi di provinsi Jawa Barat. Sedangkan Kabupaten/kota tertinggi jumlah kasus TB Paru adalah Kabupaten Cirebon yaitu 428,68/100.000 penduduk. Prevalensi TB Paru di Kota Bandung terdapat 102,18/100.000 penduduk penderita TB.<sup>3</sup>

##### 2.1.3 Faktor Risiko TB

Faktor risiko TB sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh seseorang. Penyakit ini dapat menular melalui droplet penderita, dan tergantung dari jumlah droplet dihasilkan.<sup>4</sup>



**Gambar 2.1 Faktor Risiko Infeksi TB**

Dikutip dari : *Risk Factors for Tuberculosis*<sup>11</sup>

#### 2.1.4 Etiologi TB

Tuberkulosis adalah penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, yang bisa menyerang berbagai organ namun lebih sering menyerang paru-paru.<sup>12</sup>

#### 2.1.5 Manifestasi Klinis TB

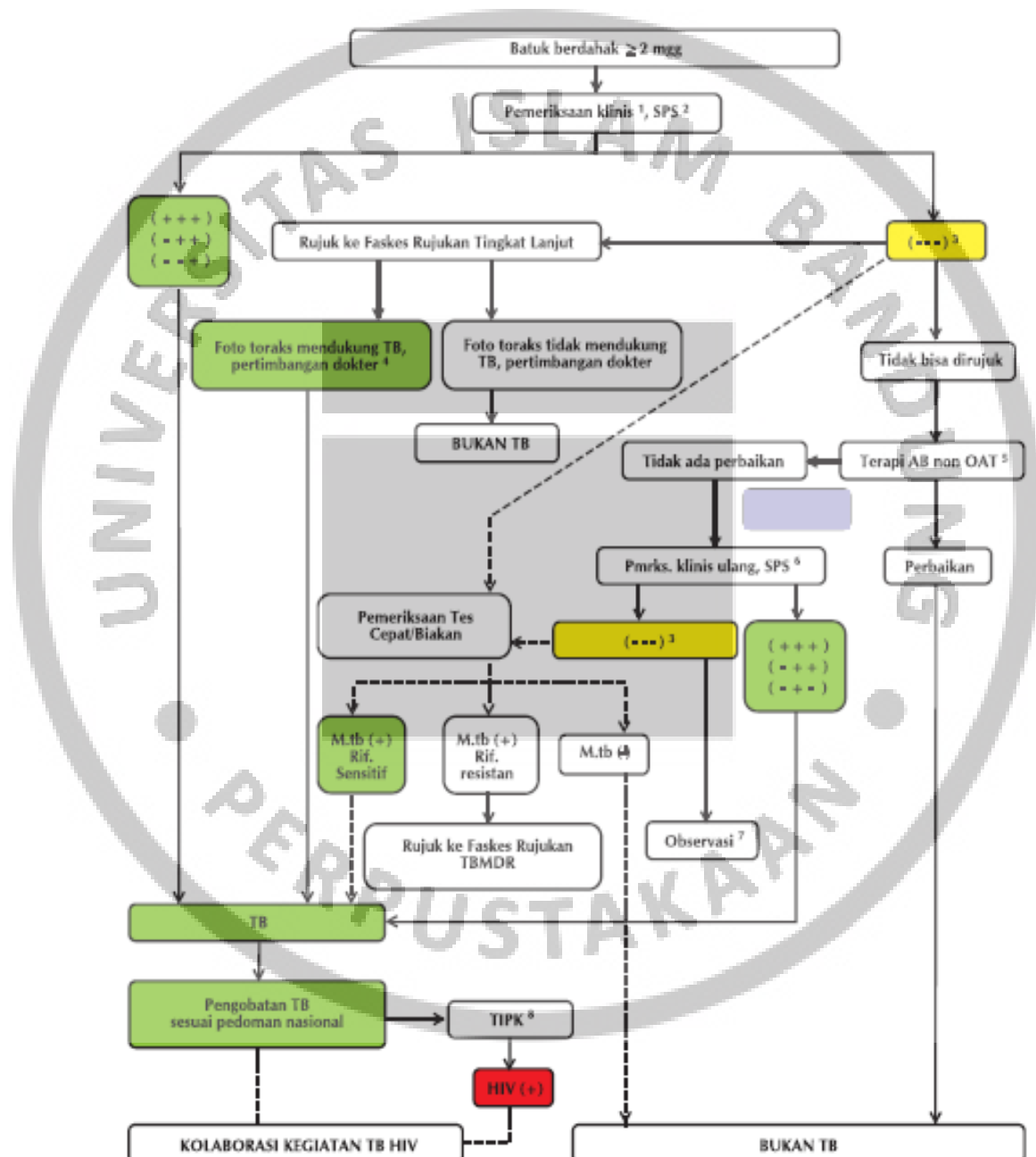
Pada beberapa individu, gejala berkembang secara bertahap. Manifestasi klinis yang umum termasuk *fatigue*, penurunan berat badan, lesu, anorexia, dan demam ringan yang biasa muncul pada sore hari.<sup>13</sup>

#### 2.1.6 Diagnosis TB

Pertama lakukan pemeriksaan bakteriologis, jika hasilnya negatif penegakan diagnosis dengan pemeriksaan klinis dan penunjang. Jika tidak

memungkinkan dilakukan pemeriksaan penunjang, diagnosis ditegakkan jika tidak ada perubahan klinis setelah pemberian antibiotik.

Alur diagnosis dari pemeriksaan dahak secara mikroskopis dapat dilihat pada gambar di bawah ini.<sup>12</sup>



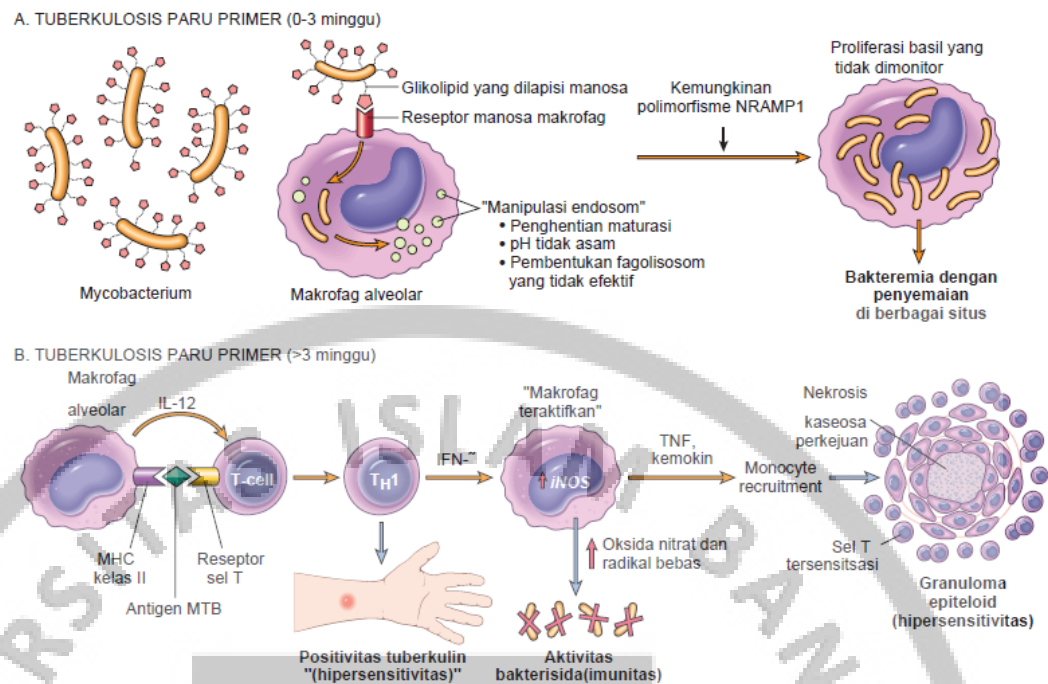
**Gambar 2.2 Alur Diagnosis TB**

Dikutip dari Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis<sup>12</sup>

### 2.1.7 Patogenesis TB

Pada orang imunokompeten dan belum terpajan *M. Tb* sebelumnya akan membentuk kekebalan tubuh yang mengakibatkan terjadinya hipersensitivitas jaringan terhadap antigen tuberkulosis. Pada saat *mycobacterium* masuk kedalam endosom makrofag, akan mencegah terjadinya fusi lisosom dengan vakuol fagositik sehingga proliferasi bakteri semakin meningkat. Sehingga, fase paling dini dari tuberkulosis primer (pada 3 minggu pertama) pada pasien yang belum tersensitisasi yang ditandai oleh proliferasi basil di dalam makrofag alveolus paru. Pada beberapa orang dengan polimorfisme gen *NRAMP1* (*natural resistance-associated macrophage protein 1*) yaitu yang berperan dalam membunuh mikroba mengakibatkan bakteremia dan menempati tempat lain.<sup>14</sup>

Perkembangan imunitas akan terjadi sekitar 3 minggu setelah pajanan. Antigen *mycobacterium* akan terbawa kelenjar getah bening dan dibawa oleh sel dendritic dipresentasikan ke sel T CD4+ lalu dikenali oleh TH1. Dengan terbentuknya IL 12 dari makrofag alveolar, sel T, dan TH1 akan mensekresikan IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  dapat mengaktifasi makrofag sehingga mengeluarkan mediator inflamasi seperti TNF yang dapat mengakibatkan recruitment monosit sehingga terbentuk granuloma.<sup>14</sup>



**Gambar 2.3 Patogenesis *Mycobacterium tuberculosis***

Dikutip dari: Robbin<sup>14</sup>

### 2.1.8 Manajemen TB

Pengobatan TB bertujuan untuk menyembuhkan pasien, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, memutuskan rantai penularan dan mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Pengobatan standar yang direkomendasikan oleh WHO dan IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*) dibagi menjadi dua tahap yaitu tahap awal pemberian OAT dengan rejimen isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan ethambutol masing-masing diberikan setiap hari dengan lama pengobatan dua bulan, diikuti tahap lanjutan yaitu isoniazid dan rifampisin diberikan tiga kali seminggu dengan lama pengobatan 4 bulan.<sup>15</sup>

Pengobatan tuberkulosis dilakukan dengan prinsip - prinsip sebagai berikut:

1. OAT harus diberikan dalam bentuk kombinasi beberapa jenis obat, dalam jumlah cukup dan dosis tepat sesuai dengan kategori pengobatan.<sup>12</sup>
2. Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu tahap intensif dan lanjutan.
  - a. Tahap awal (intensif)
  - b. Tahap Lanjutan.<sup>12</sup>

### 2.1.9 Paduan OAT di Indonesia

Paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia:

1. Kategori 1 yaitu 2(HRZE)/4(HR)3, diberikan untuk pasien yang baru terdiagnosis.
2. Kategori 2: 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3, diberikan untuk pasien yang pernah diobati sebelumnya.  
Selain itu, terdapat paket sisipan Kombinasi Dosis etap (KDT) yaitu HRZE yang diberikan selama sebulan (28 hari).
3. Kategori Anak: 2HRZ/4HR
4. Pada pasien TB yang resistan terhadap obat digunakan OAT lini ke-2 yaitu Kanamycin, Capreomisin, Levofloksasin, Ethionamide, sikloserin dan PAS, serta OAT lini-1, yaitu Pirazinamid dan Etambutol.<sup>12</sup>

### 2.1.10 Obat Anti Tuberculosis

1. Isoniazid

Isoniazid adalah obat yang mekanisme kerjanya menghambat sintesis asam mikolat yang merupakan unsur penting yang terdapat dalam

dinding sel mikobakterium. Obat ini dapat diserap dengan mudah baik melalui oral maupun parenteral. Kadar puncak dicapai pada 1-2 jam setelah pemberian obat. Isoniazid di metabolisme di hati dan diekskresikan melalui urin dalam waktu 24 jam. Isoniazid dapat menimbulkan icterus dan kerusakan pada hati. Mekanisme toksisitas ini belum diketahui sepenuhnya, namun terdapat asetilhidrazin yaitu suatu metabolit isoniazid yang dapat menyebabkan kerusakan pada hati. Kerusakan hati jarang terjadi pada pasien dibawah umur 35 tahun. Jika terjadi peningkatan aktivitas enzim transaminase lebih dari lima kali nilai normal maka pemberian isoniazid harus dihentikan. Hepatotoksitas karena isoniazid disebabkan karena adanya reaksi yang dipicu oleh CYP2E1 yang menginduksi GSTM1 untuk membentuk racun reaktif yang akan dikeluarkan dari tubuh, racun tersebut dapat mengganggu homeostasis sel sehingga dapat merusak hepatosit.

## 2. Rifampisin

Rifampisin bekerja menghambat DNA-dependent RNA polymerase dari mikrobakteria. Pemberian rifampisin peroral menghasilkan kadar puncak dalam plasma setelah 2-4 jam. Pemberian rifampisin kurang dari dua kali dalam seminggu dapat menyebabkan sindrom hepatorenal, dimana AST dapat meningkat dan menurun kembali jika pengobatan dihentikan. Rifampisin merupakan obat yang menginisiasi aktivitas enzim sitokrom P-450. Enzim sitokrom P-450 ini mempengaruhi homeostasis kalsium hepatotoksik melalui mekanisme stress oksidatif sehingga terjadi peningkatan lipid peroksidase.

### 3. Ethambutol

Ethambutol bekerja menghambat sintesis metabolit sel sehingga metabolisme sel terhambat. Pada pemberian oral 75-80% ethambutol diserap oleh saluran cerna. Dalam waktu 24 jam akan diekskresikan melalui urin. Efek samping yang paling menonjol dapat menyebabkan gangguan penglihatan.

### 4. Pirazinamid

Pirazinamid di dalam tubuh dihidrolisis oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat yang aktif sebagai tuberkulostatik. Efek samping yang paling umum adalah menyebabkan kelainan hati, yaitu ditandai dengan adanya peningkatan AST dan ALT. Jika terjadi kerusakan hati pengobatan ini harus dihentikan.

### 5. Streptomisin

Streptomisin dapat menghambat pertumbuhan kuman.

**Table 2.1 Efek Samping OAT**

Jenis	Sifat	Efek Samping
Isoniazid (H)	Bakterisidal	Neuropati perifer, psikosis toksik, gangguan fungsi hati, kejang
Rifampisin (R)	Bakterisidal	Flu syndrome, gangguan gastrointestinal, urin berwarna merah, gangguan fungsi hati, trombositopeni, demam, skin rash, sesak napas, anemia hemolitik
Pirazinamid (Z)	Bakterisidal	Gangguan gastrointestinal, gangguan fungsi hati, gout arthritis
Streptomisin (S)	Bakterisidal	Nyeri di tempat suntikan, gangguan keseimbangan dan pendengaran, renjatan anafilaktik, anemia, granulosis, trombositopeni
Etambutol (E)	Bakteriostatik	Gangguan penglihatan, buta warna, neuritis perifer

Dikutip dari Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis<sup>12</sup>



**Tabel 2.2. Kisaran Dosis OAT lini pertama bagi pasien dewasa**

Jenis OAT	Sifat	Dosis yang direkomendasikan (mg/kg)	
		Harian	3xseminggu
Isoniazid (H)	Bakterisid	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampisin (R)	Bakterisid	10 (8-12)	10 (8-12)
Pyrazinamide (Z)	Bakterisid	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomycin (S)	Bakterisid	15 (12-18)	15 (12-18)
Ethambutol (E)	Bakteriostatik	15 (15-20)	30 (20-35)

Dikutip dari Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis<sup>12</sup>

### 2.1.11 Aminotranferase

*Aspartate Transaminase* dan *Alanine Transaminase* adalah aminotransferase yang berperan dalam glukoneogenesis di hati. Enzim ini masuk ke dalam darah ketika adanya cedera hepatositik.

*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) atau disebut juga *Aspartate Transaminase* (AST) yaitu enzim yang banyak ditemukan secara luas di jaringan tubuh manusia. Konsentrasi tertinggi ditemukan dalam otot jantung, hati dan otot rangka, dengan jumlah paling sedikit ditemukan pada ginjal, pancreas dan eritrosit. Enzim ini terletak dalam sitoplasma sel dan mitokondria, konsentrasi intraseluler SGOT sekitar 7000 kali lebih tinggi dibandingkan konsentrasi ekstraseluler.<sup>16</sup>

Nilai normal ALT adalah 0–45 IU / L dan AST 0–35 IU / L. Bukti baru yang muncul menunjukkan bahwa batas atas normal untuk ALT seharusnya diturunkan karena pasien dengan kadar ALT 35–45 IU / L berisiko lebih tinggi terhadap kematian dalam jangka panjang. Usulan nilai normal baru untuk ALT adalah 29 IU / L untuk laki-laki dan 22 IU / L untuk perempuan.<sup>8</sup>

*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) atau *Alanine Transaminase* (ALT) merupakan enzim yang banyak ditemukan pada jaringan

tubuh manusia dengan konsentrasi tertinggi terdapat pada hati. Oleh sebab itu, enzim ini lebih spesifik jika dibandingkan AST. Peningkatan ALT dapat ditemukan pada kelainan hepatoseluler dibandingkan pada gangguan obstruksi ekstrahepatik dan intrahepatik. Pada kondisi peradangan akut hati, ALT lebih tinggi dibandingkan AST dan cenderung tetap tinggi dalam waktu lama karena waktu paruh ALT lebih lama dalam serum, sekitar 16 sampai 24 jam.<sup>16</sup> Serum hati seperti AST, ALT, dan bilirubin harus diperiksa setiap 2 minggu selama fase intensif dan setiap sebulan setelahnya jika ada tanda-tanda hepatoksisitas.<sup>17</sup>

Ketika terjadi kerusakan membrane hepatosit menyebabkan permeabilitas membrane meningkat sehingga AST dan ALT masuk ke dalam aliran darah. Konsentrasi tertinggi ALT di dalam hepatosit periportal dan konsentrasi terendah dalam hepatosit yang mengelilingi vena sentral.<sup>18</sup>

Penyebab peningkatan aminotransferase :

1) Alkohol :

Cedera hepar karena alkohol biasanya memiliki rasio  $AST / ALT \geq 2:1$ , dengan kadar aminotranferase  $< 300 IU / L$  kecuali ditambah dengan penggunaan parasetamol

2) Obat-obatan

Beberapa obat dapat menyebabkan peningkatan enzim hati, umumnya obat antiinflamasi, antibiotik, statin, anti epilepsi dan obat anti tuberkulosis. Selain itu bisa karena parasetamol dengan dosis tinggi biasanya pada dosis  $\geq 10 g$  tetapi juga pada dosis yang lebih rendah terutama disertai dengan

mengonsumsi alkohol. Kenaikan enzim hati yang diinduksi obat dapat hadir setelah memulai konsumsi obat.

### 3) Hepatitis Virus

Skrining untuk infeksi hepatitis B dilakukan pemeriksaan HBsAg. Sekitar 2-8 minggu sebelum adanya kerusakan hati HBsAg menjadi positif. Anti-HBc adalah antibodi pertama yang terdeteksi setelah infeksi akut, awalnya sebagai IgM, yang muncul sebelum adanya peningkatan ALT dan hilang setelah sekitar 6 bulan, sementara tipe IgG berkembang setelah 6-8 minggu infeksi dan bertahan seumur hidup. IgM anti-HBc juga dapat muncul kembali selama radang hepatitis kronis.

### 4) Hepatitis autoimun

Paling sering terjadi pada wanita dengan rasio wanita dan pria 4:1 dengan transaminase yang meningkat tanpa adanya penyebab lainnya.

### 5) Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

● Non-alcoholic fatty liver disease adalah penyebab paling umum dari penyakit hati kronis. Dan dapat menyebabkan peningkatan aminotransferase yang ringan yaitu dengan rasio AST dan ALT biasanya kurang dari 1:1.

### 6) Penyakit Wilson

Penyakit Wilson adalah kelainan genetik ekskresi biliary copper. Biasanya terjadi antara usia 5 sampai 25 tahun, tetapi harus dipertimbangkan pada pasien hingga 40 tahun.

## 7) Usia

Usia dapat mempengaruhi hepatotoksisitas misalnya pada bayi, metabolisme obat dan fungsi organ masih belum berkembang dengan sempurna sedangkan pada usia yang lebih tua metabolisme obat dan fungsi organ sudah menurun, serta kadar air dalam tubuh yang menurun menyebabkan obat yang larut dalam lemak terakumulasi di dalam tubuh, hepatotoksisitas ini paling sering terjadi pada pasien diatas usia 35 tahun dan. Semakin tua maka risiko mengalami hepatotoksik akan lebih tinggi.<sup>9</sup>

## 8) Jenis kelamin

Berdasarkan jenis kelamin, wanita lebih rentan mengalami hepatotoksik dibandingkan laki-laki, karena pada wanita memiliki berat badan yang lebih rendah, komposisi lemak yang lebih banyak, CYP3A4 lebih aktif, dan kecepatan filtrasi yang lebih rendah.

## 9) Lama Pengobatan

Lama pengobatan juga berpengaruh terhadap terjadinya hepatotoksisitas. Efek samping ini lebih mungkin terjadi pada 6 bulan pertama pengobatan, sehingga pada periode waktu ini diperlukan *follow up* untuk mencegah terjadinya efek samping obat.

**Tabel 2.3 Kelas ALT**

Tingkatan	ALT (U/L)
Grade 1	≤ 2.5 times ULN (ALT 51-125 U/L)
Grade 2	2.5-5 times ULN (ALT 126-250 U/L)
Grade 3	5-10 times ULN (ALT 251-500 U/L)
Grade 4	> 10 times ULN (ALT > 500 U/L)

ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal, i.e. 50 U/L.

Dikutip dari Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review.<sup>7</sup>

### 2.1.12 Mekanisme Hepatoksitas

Obat dapat beraksi secara terduga (intrinsik) atau tidak dapat diduga (idiosinkratik). Reaksi intrinsik biasanya terjadi karena akumulasi obat dalam jumlah tertentu. Sedangkan reaksi idiosinkratik dibagi menjadi idiosinkratik hipersensitivitas dan idiosinkratik metabolik. Idiosinkratik metabolik merupakan reaksi metabolit obat secara tidak langsung.<sup>19</sup>

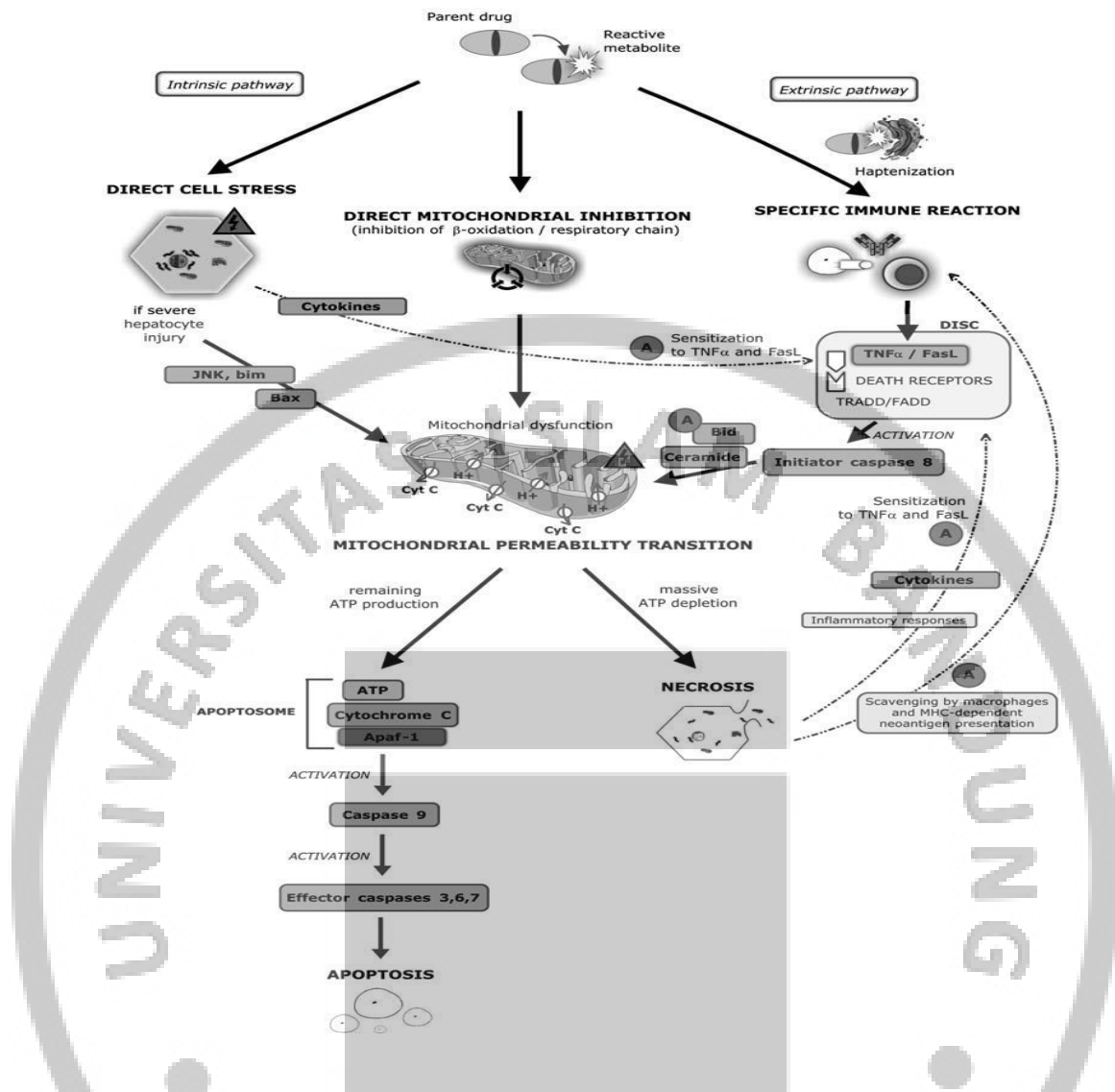
Mekanisme hepatoksitas terbagi menjadi tiga langkah dan dibedakan menjadi jalur intrinsik dan ekstrinsik, yaitu:

1. Awal toksisitas, menyebabkan stress sel dan inhibisi mitokondria secara langsung dari jalur intrinsik dan menyebabkan reaksi imun yang spesifik dari jalur ekstrinsik. Molekul obat menimbulkan reaksi biotransformasi yang berkaitan dengan sitokrom P450 oksidase (CYP450) yang menyebabkan hepatotoksik. Selain itu obat tersebut dapat menyebabkan toksik dengan mengeluarkan racun metabolit tergantung pada aktivitas beberapa enzim seperti glutathione S-transferase (GSTM1). Glutathione S-transferase membentuk racun reaktif yang akan dikeluarkan dari tubuh, racun tersebut dapat mengganggu homeostasis sel sehingga dapat merusak hepatosit. Racun reaktif tersebut juga dapat menghambat mitokondria menyebabkan deplesi ATP dan meningkatkan enzim ROS, selain itu menghambat  $\beta$ -oksidasi dan menyebabkan *mitochondrial permeability transition* (MPT) Selain itu, racun reaktif tersebut menyebabkan reaksi imun spesifik yang akan mengeluarkan sitokin-sitokin yang berkaitan dengan protein dan membentuk neo-antigen.

2. Kematian reseptor menyebabkan transisi permeabilitas mitokondria. Akibat stress sel akan mengaktivasi protein pro-apoptotik seperti Bak dan menghambat protein anti-apoptotik seperti Bcl-2 sehingga mengakibatkan disfungsi mitokondria. Selain itu sitokin yang dikeluarkan akibat stress sel seperti TNF berikatan dengan *death receptors* sehingga menginisiasi pengaktifan caspase 8 yang juga dapat menyebabkan disfungsi mitokondria.

3. Apoptosis dan nekrosis

Ketika masih ada sisa ATP, akibat disfungsi mitokondria dapat mengaktifasi caspase 3,6,7 sehingga terjadi apoptosis sel. Sedangkan jika terjadi defisiensi ATP mitokondria, mengakibatkan nekrosis sel.<sup>20</sup>



**Gambar 2.4 Mekanisme Hepatoksitas**

Dikutip dari: Current Concepts Mechanisms in Drug-Induce Hepatotoxicity<sup>20</sup>

### 2.1.13 *Mycobacterium tuberculosis* (M. Tb)

Mikobakterium adalah bakteri yang berbentuk batang aerob yang tidak membentuk spora. *Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri batang tipis lurus berukuran sekitar 0,4 x 3  $\mu\text{m}$ . Ketika telah terwarnai, bakteri ini dapat menahan warnanya walaupun diberikan asam atau alkohol sehingga disebut basil tahan asam. *Mycobacterium* tidak dapat diklasifikasikan ke dalam bakteri gram positif atau

gram negatif. Penyusun utama dinding sel *M. tuberculosis* ialah lilin yang dapat mempengaruhi dari sifat tahan asam tersebut. Untuk mengidentifikasi bakteri tahan asam yaitu menggunakan teknik pewarnaan Ziehl-Neelsen.<sup>7</sup>

Mikobakterium adalah aerob obligat dan mendapatkan energi dari banyak komponen karbon sederhana. Peningkatan tekanan CO<sub>2</sub> mendukung pertumbuhannya. Waktu replikasi *M. Tb* sekitar 18 jam dan berproliferasi baik pada suhu 22-23°C.<sup>21</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

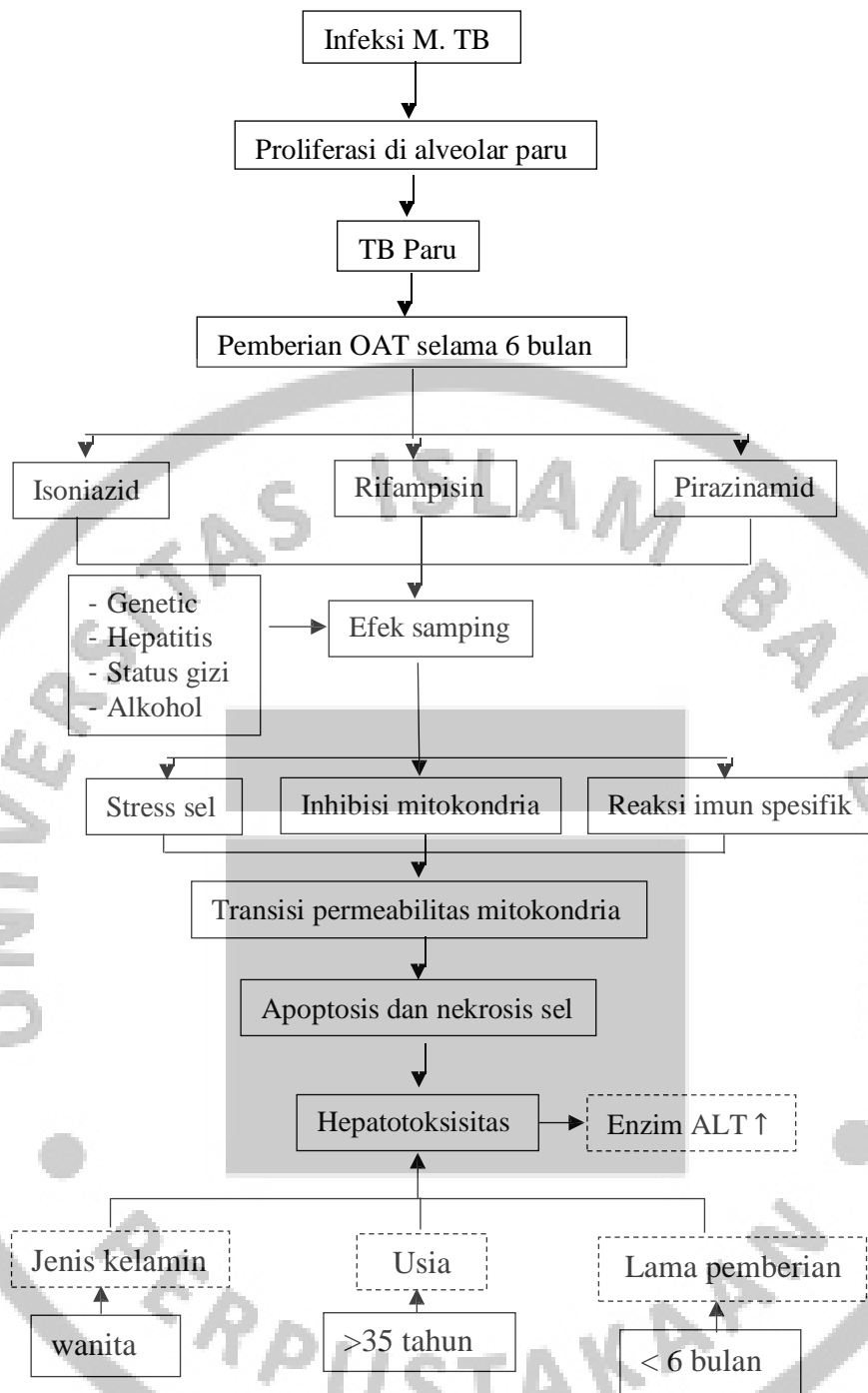
Tuberkulosis adalah infeksi paru yang disebabkan *M. Tuberkulosis* yang akan mengalami proliferasi di alveolar paru. Antigen bakteri tersebut akan terbawa ke kelenjar getah bening.<sup>14</sup>

Obat yang digunakan untuk pengobatan TB adalah rejimen isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol selama 2 bulan, diikuti oleh 4 bulan isoniazid dan rifampisin. Paduan obat ini merupakan paduan obat yang dianjurkan oleh *International Union Against Tuberculosis Lung Disease (IUATLD)*. Obat-obat tersebut mempunyai sifat hepatotoksik disebabkan karena adanya reaksi yang dipicu oleh CYP2E1 yang menginduksi GSTM1 untuk membentuk racun reaktif yang akan dikeluarkan dari tubuh dan dapat merusak hepatosit. Isoniazid dapat menyebabkan GSTM1 mengeluarkan toksik yang dapat mengganggu homeostasis sel. Rifampisin akan menginduksi isoform sitokrom P450 yang dapat menyebabkan terganggunya homeostasis kalsium. Mekanisme terjadinya hepatotoksik diakibatkan karena stress sel, inhibisi mitokondria dan adanya reaksi imun yaitu



molekul obat akan berikatan dengan P450 dan mengeluarkan racun reaktif yang dapat merusak sel heaptosit. Selain itu terjadi akibat transisi permeabilitas mitokondria yang dimediasi oleh *death receptors* sehingga mengalami apoptosis dan nekrosis sel.

Berdasarkan studi literatur diketahui bahwa ada banyak faktor yang meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksisitas akibat OAT. Faktor-faktor tersebut yaitu usia, jenis kelamin, genetik, infeksi hepatitis C atau B, status gizi, konsumsi alkohol, bersamaan dengan konsumsi obat hepatotoksik lainnya dan kadar ALT awal yang meningkat. Berdasarkan jenis kelamin, wanita lebih rentan mengalami hepatotoksik dibandingkan laki-laki karena memiliki berat badan yang lebih rendah, komposisi lemak yang lebih tinggi, CYP3A4 yang lebih aktif, dan laju filtrasi yang lebih rendah. Sedangkan berdasarkan usia, hepatotoksik jarang terjadi pada pasien dibawah umur 35 tahun, ketika usia semakin tua maka risiko mengalami hepatotoksik akan lebih tinggi karena metabolisme obat dan fungsi organ sudah mulai menurun. Lama pemberian obat pun dapat berpengaruh terhadap peningkatan enzim ALT yang biasanya terjadi pada 6 bulan pertama pengobatan.



**Gambar 2.4 Kerangka Pemikiran**

Keterangan:  = Faktor yang diteliti

= Faktor yang tidak diteliti